

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

Eduardo Jardim Berbigier

**ESTUDO COMPARATIVO DA CLONIDINA COM A
DEXMEDETOMIDINA PARA A SEDAÇÃO DO PACIENTE
CRÍTICO SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA**

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Orientadora: Prof^ª Dra. Rachel Duarte Moritz

Florianópolis
2012

Ata da Sessão de Defesa Pública para a obtenção do Título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos

No dia dois de março do ano dois mil e doze, as quatorze horas, na sala de aula do quarto andar do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, foi iniciada a sessão de defesa pública para a obtenção do Título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos. Reuniram-se juntamente com a orientadora do projeto, Profa. Rachel Duarte Moritz, os demais membros da Banca Examinadora: Prof. Dr. José Antônio de Souza (Departamento de Pediatria-UFSC), Prof. Dr. Fernando Osni Machado (Departamento Clínica Médica-UFSC), e Profa. Dra. Mariângela Pimentel Pincelli (Departamento Clínica Médica-UFSC) para o julgamento do trabalho, na forma de artigo, que visa à obtenção do título de Mestre Profissional em Cuidados Intensivos e Paliativos, do mestrando **EDUARDO JARDIM BERBIGIER, intitulado ESTUDO COMPARATIVO DA CLONIDINA COM A DEXMEDETOMIDINA PARA A SEDAÇÃO DO PACIENTE CRÍTICO SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA**. A Presidente deu por aberta a sessão e logo a seguir passou a palavra ao mestrando, para que, no prazo de trinta minutos, expusesse seu trabalho. Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo aprovado, nos termos da Portaria Normativa no.7 de 22 de junho de 2009 (publicada no diário oficial em 23/06/09), respaldada pela resolução N° 05/CUN/2010 e pelo regimento interno do Mestrado Profissional Associado a Residência Médica em Cuidados Intensivos e Paliativos.

Nome	Assinatura	Parecer
Profa. Rachel Duarte Moritz		_____
Prof. José Antônio de Souza		_____
Prof. Fernando Osni Machado		_____
Profa. Mariângela Pimentel Pincelli		_____
Mestrando Eduardo Jardim Berbigier		_____
Decisão Final: Florianópolis, 02/03/2012		_____

Profa. Rachel Duarte Moritz
Presidente da Comissão Examinadora

Eduardo Jardim Berbigier

**ESTUDO COMPARATIVO DA CLONIDINA COM A
DEXMEDETOMIDINA PARA A SEDAÇÃO DO PACIENTE
CRÍTICO SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA**

TRABALHO EM FORMATO DE ARTIGO SUBMETIDO À
REVISTA BRASILEIRA DE TERAPIA INTENSIVA EM 14/04/2012,
CONFORME SUAS NORMAS.

Autores:

Eduardo Jardim Berbigier^(a)

Ricardo Jardim Berbigier^(b)

Fernando Osni Machado^(c)

Rachel Duarte Moritz^(d)

(a): Médico-residente em Medicina Intensiva e aluno do programa de Mestrado Profissional associado à Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago – Florianópolis – Santa Catarina

(b): Aluno do curso de graduação em medicina da Universidade Federal de Santa Catarina

(c): Professor-doutor do curso de Medicina, do Mestrado Profissional associado à Residência Médica e médico assistente da Unidade de Terapia Intensiva - Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago.

(d): Professora-doutora do curso de Medicina e coordenadora do Mestrado Profissional associado à Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago.

AGRADECIMENTOS

Ao meu irmão, Ricardo Jardim Berbigier, co-autor do trabalho e responsável pelo complexo desenvolvimento de um ensaio clínico, ainda durante a graduação de medicina. Tenho orgulho pelo que és e pelo que ainda serás. Esse mestrado é a ti dedicado, mano.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Rachel Duarte Moritz, por ter dedicado toda a vida profissional à Universidade Federal de Santa Catarina e ao Hospital Universitário. Pela formação exemplar oferecida no programa de Residência Médica em Medicina Intensiva do HU. Pela batalha de criar e consolidar o programa de mestrado profissional associado à Residência Médica do HU.

Dra. Rachel, obrigado por todas as orientações nesses dois anos de residência, pela compreensão e apoio, mas principalmente, pelos ensinamentos de vida.

Aos meus pais, João Eduardo Noal Berbigier e Maria Anita Jardim Berbigier, pelo estímulo precoce e incessante aos estudos e por proporcionar todas as condições para que mais essa etapa tenha sido cumprida.

À minha esposa, Michele Bolan, pelo apoio e compreensão nos múltiplos períodos de ausência.

Ao meu filho, Kalani Muller Berbigier, pela inspiração a continuar, por me alegrar sempre, por entender sempre que “o pai tem que ir pro hospital”. Filho, te amo.

A todos os médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e fisioterapeutas da UTI-HU com os quais convivi nesses dois anos de Residência Médica, pelos ensinamentos, companheirismo e, principalmente, apoio na condução deste trabalho.

RESUMO

Objetivo: Comparar a segurança e efetividade da clonidina com a dexmedetomidina para a sedação de pacientes críticos. Estabelecer a relação entre essas duas drogas e o desenvolvimento de *Delirium* bem como seu impacto no sistema imune.

Método: Ensaio clínico, aberto, randomizado, aprovado pela Comissão de Ética da Instituição. Foram analisados pacientes que necessitassem de ventilação mecânica por um período mínimo de 24 horas, sem doença neurológica prévia, hipotensão ou bradiarritmia. A segurança dos fármacos foi avaliada pelo seu impacto nos níveis de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). CAM-ICU e níveis de cortisol foram avaliados no começo e 24hs após o início da infusão para mensurar impacto no *Delirium* e no sistema imune. A efetividade foi analisada pelo tempo em que os pacientes mantiveram-se sob sedação ideal (Ramsay2/4, RASS-3/+1). Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student e χ^2 (significante $p \leq 0,05$).

Resultados: Foram avaliados 29 pacientes, 14 receberam clonidina (G1) e 15 dexmedetomidina (G2). As características clínicas e demográficas foram semelhantes nesses grupos. A dose média administrada de clonidina foi 0,82µg/kg/h e de dexmedetomidina foi 0,62µg/kg/h. As duas drogas causaram redução na PAM e FC, com exceção da PAM na sexta e vigésima quarta hora do G2. Houve uma tendência que os pacientes do G2 permanecessem mais tempo com sedação ideal (Rass: G1=58,5%, G2=71,9%, Ramsay: G1=54,7%, G2=68,4%) ($p=NS$). Os níveis de cortisol embora elevados nos dois grupos, não sofreram variação significativa após 24hs de infusão das drogas (G1:34,0/35,2µg/dL, G2:40,9/62,0µg/dL). Houve uma tendência de que *Delirium* fosse mais frequentemente diagnosticado no G2 ao final do protocolo (28,6% vs. 45,5% $p=NS$).

Conclusão: A dexmedetomidina e a clonidina mostraram-se efetivas e seguras para a sedação dos pacientes críticos sob ventilação mecânica deste estudo.

Descritores: Clonidina; Dexmedetomidina; Sedação consciente;

Hemodinâmica; *Delirium*; Imunomodulação.

ABSTRACT

COMPARISON BETWEEN CLONIDINE AND DEXMEDETOMIDINE FOR SEDATION OF MECHANICALLY VENTILATED CRITICALLY ILL PATIENTS

Introduction: *The use of Dexmedetomidine in ICUs is increasing as this drug becomes more widely known and recent studies show its safety and efficacy. Clonidine is an alpha-2 adrenergic agonist, used mainly as an anesthetic adjuvant and a second-line anti-hypertensive. These two drugs had not been compared in clinical trials until this moment.*

Objectives: *To evaluate the safety and efficacy of clonidine compared to dexmedetomidine for sedation in critically ill patients. Establish the relation between the usage of these drugs and the development of Delirium and it's the impact on the immune system.*

Methods: *Open randomized clinical trial approved by the ethics committee of research, conducted in the Intensive Care Unit of the University Hospital - Federal University of Santa Catarina - Brazil. Patients who received mechanical ventilation and who didn't present neurological deficits or bradiarrhythmia, were evaluated for 24hs. Drug safety was assessed by hemodynamic stability (MAP and HR). Efficacy was assessed by the time patients were kept under ideal sedation levels (Ramsay 2-4, RASS -3 - + 1). CAM-ICU and cortisol levels were assessed on the beginning of the study and 24hs later to evaluate the impact on Delirium and on the immune system. Clonidine and dexmedetomidine initial dosages were 0.4 and 0.3 mcg/Kg/h, respectively. Statistical analysis was performed using Student-t and χ^2 considering $p \leq 0.05$ as significant.*

Results: *29 patients were evaluated. Clonidine (G1) was used in 14 and dexmedetomidine (G2) in 15 patients. Demographic and clinical data were similar on both groups. Mean dosages during the 24hr period were 0.82 $\mu\text{g/Kg/h}$ for clonidine and 0.62 $\mu\text{g/Kg/h}$ for dexmedetomidine. Both drugs promoted reductions on MAP and HR except for dexmedetomidine, which caused an increase in the MAP 6 and 24hs after the beginning of the infusion. G2 patients remained more time under ideal sedation levels than G1 patients (68.4% and 71.9% versus 54.7% and 58.5% considering Ramsay scale and RASS, respectively $p=NS$). Although elevated, cortisol levels did not change within 24hs of drug infusion (G1: 34.0 and 35.2, G2: 40.9 and 62.0 $\mu\text{g/dL}$ $p=NS$). There was a trend that Delirium was more often diagnosed in G2 patients by the end of the protocol period (28.6% versus 45.5% $p=NS$).*

Conclusion: *In this study, clonidine showed to be as safe and efficient as dexmedetomidine for sedation of critically ill patients under mechanical ventilation.*

Keywords: Clonidine; Dexmedetomidine; Conscious Sedation; Hemodynamics; Delirium; Immunomodulation

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. MÉTODO.....	17
3. RESULTADOS.....	19
4. DISCUSSÃO	23
5. CONCLUSÕES	29
6. REFERÊNCIAS	31
7. TABELAS E FIGURAS.....	37
APÊNDICE 1. Escala de Sedação de Ramsay:	41
APÊNDICE 2. Escala de Richmond de Agitação-Sedação (RASS).....	43
ANEXO 1. CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)	45
ANEXO 2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos	47
ANEXO 3. Termo de Consentimento Pós-Informado	51
ANEXO 4. Termo de Recebimento da RBTI	53

1. INTRODUÇÃO

Sedativos e analgésicos são administrados rotineiramente aos pacientes sob ventilação mecânica invasiva (VMI)^[1]. Entretanto, esses fármacos não são isentos de efeitos colaterais^[2-4]. Esta constatação ratifica a necessidade de que os paradigmas de sedação e analgesia devam continuar a evoluir a fim de oferecer a melhor possibilidade de recuperação aos pacientes críticos^[5].

O cuidado oferecido nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sofreu importantes mudanças nos últimos quinze anos. As práticas de sedação e ventilação, campos intrinsecamente ligados, estão entre as que mais foram modificadas. A sedação do paciente sob VMI, outrora mantida em níveis profundos por muitos dias seguidos, foi modificada para a utilização de regimes de sedação mais superficiais^[5]. Esse fato, associado a outras práticas inovadoras de sedação, proporcionou maior interação do paciente com o ambiente, que por sua vez, permitiu a adesão a modalidades de VMI mais fisiológicas. Desse modo, observou-se uma diminuição significativa do tempo sob VMI, menor taxa de pneumonias e conseqüentemente, menor mortalidade^[6].

Os sedativos mais utilizados em UTIs são os benzodiazepínicos e o propofol^[7, 8]. A clonidina e principalmente a dexmedetomidina são os α_2 -agonistas mais estudados para a sedoanalgesia. Esses fármacos têm a vantagem de possuírem efeito analgésico e de promoverem sedação superficial, através da ativação de outras vias que não a dos receptores GABA^[9]. Existem também evidências de que a dexmedetomidina diminua o risco do desenvolvimento de quadros de disfunção cognitiva em longo prazo e de *Delirium* nos pacientes críticos sob ventilação mecânica e com quadros de sepse^[10-12].

Os fármacos sedativos exercem profundos efeitos no sistema nervoso central, no entanto, suas ações em outros órgãos e sistemas são subestimados, entre os quais se destaca a influência no sistema imunológico. Esses efeitos são de extrema importância, pois a resposta imune está intimamente ligada ao ato cirúrgico e à fisiopatologia das

demais doenças que causam as admissões nas UTIs. Não obstante, o sistema imune também está envolvido nas patologias que prolongam o tempo de internação em UTI, como as infecções nosocomiais^[13]. Ainda são preliminares as investigações dos efeitos imunomoduladores dos sedativos administrados aos pacientes críticos. Sugere-se a existência de uma ação anti-inflamatória exercida pelos benzodiazepínicos e pelo propofol, que pode ser deletéria por um possível aumento na susceptibilidade à infecções^[13]. A provável exceção quanto ao efeito imunossupressor geralmente observado nos sedativos, reside na classe dos $\alpha 2$ -agonistas^[13] e vários são os estudos que constataram a imunomodulação decorrente da estimulação de adrenoreceptores α ^[13-17]. A literatura tem atribuído aos $\alpha 2$ -agonistas, não só benefícios nos desfechos de pacientes críticos provenientes de seu impacto no sistema imune, especialmente nos casos de sepse, mas também os relaciona a menor incidência de *Delirium*^[10, 11, 18], que influi diretamente na morbimortalidade desses pacientes^[18, 19].

O uso de dexmedetomidina nas UTIs tem crescido, à medida que essa droga se torna mais conhecida. Estudos anteriores demonstraram sua eficácia e segurança e surgem novas evidências de que esse sedativo possa proporcionar efeito protetor em relação ao sistema imune e ao *Delirium*. A clonidina é um $\alpha 2$ -agonista classicamente anti-hipertensivo, e seu uso em medicina peri-operatória e terapia intensiva vem sendo discutido, com maior frequência, recentemente^[20]. Há carência de estudos que avaliem a clonidina como opção ao uso de dexmedetomidina para a sedoanalgesia de pacientes críticos e essas duas drogas não foram comparadas em ensaios clínicos até o momento.

Neste sentido, desenvolveu-se este trabalho cujo objetivo principal foi o de comparar a segurança e a efetividade da clonidina com a dexmedetomidina, utilizadas para a sedação de pacientes críticos submetidos a VMI. Como objetivos secundários, foram avaliados os efeitos dessas drogas no desenvolvimento de quadros de *Delirium* bem como no sistema imune.

2. MÉTODO

Ensaio clínico, aberto e randomizado foi conduzido na UTI do Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da instituição sob o número 519-12. O consentimento pós-informado foi solicitado aos pacientes ou seus representantes legais. O conhecimento dos resultados, o sigilo das informações e o direito de recusa a participar do estudo a qualquer momento foram assegurados aos mesmos.

Pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, com previsão de ventilação mecânica por período igual ou maior a 24 horas e com nível de sedação objetivado entre 2 a 4 na escala de Ramsay^[21, 22] e -3 a +1 na Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)^[22, 23] foram randomizados para inclusão nos grupos clonidina (G1) ou dexmedetomidina (G2). Gestantes, pacientes com traumatismo cranioencefálico, déficit neurológico previamente documentado, pressão arterial média (PAM) \leq a 70mmHg e FC \leq 60bpm, foram excluídos.

A efetividade dos fármacos foi analisada medindo-se o tempo em que os pacientes mantiveram-se sob os níveis de sedação preconizados. A segurança foi avaliada através da comparação da mortalidade em 28 dias entre os dois grupos e pelo impacto nos parâmetros circulatórios (PAM e FC) durante a infusão das drogas. As medidas foram realizadas 1, 3, 6, 12 e 24 horas após o início da infusão, sendo esses valores comparados aos basais, medidos imediatamente antes do início da infusão. O impacto no sistema imune foi avaliado através da comparação dos níveis séricos de cortisol, dosados ao início da infusão das drogas e após 24 horas da introdução das mesmas. O diagnóstico de *Delirium* foi realizado através da aplicação diária do Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)^[24, 25]. A sedação de pacientes que não apresentaram níveis compatíveis com a aplicação do CAM-ICU foi ajustada e a avaliação foi realizada assim que possível.

No período de coleta de dados, as drogas estudadas só foram interrompidas em caso de FC menor ou igual a 60bpm associada a repercussão hemodinâmica, ou com FC menor do que 50bpm. Uma queda de 30% em relação à PAM inicial ou uma PAM menor do que 75mmHg foi considerada como indicação da diminuição da infusão do fármaco em estudo ou da suspensão de seu uso, em caso de refratariedade.

As doses iniciais das medicações administradas neste estudo foram 0,4µg/kg/h para clonidina^[20] e de 0,3µg/kg/h de dexmedetomidina^[26]. Essas doses foram tituladas para obtenção dos níveis de sedação objetivados. Concomitante aos fármacos analisados foram administrados midazolam na dose inicial de 0,5mg/kg/h e fentanil na dose inicial de 0,5µg/kg/h, conforme necessidades individuais. Midazolam pôde ser substituído por propofol, ou este fármaco foi acrescentado ao arsenal terapêutico na dose inicial de 0,5mg/kg/h. Nos pacientes que permaneceram com níveis de sedação inadequados após a administração das doses iniciais dos fármacos estudados, essas foram reajustadas conforme a necessidade clínica. A dose média foi considerada como a dose total dividida pela duração da sedação em horas.

O efeito analgésico dos $\alpha 2$ -agonistas não foi avaliado neste ensaio clínico. Para analgesia foi utilizado fentanil em infusão contínua bem como em “bolus”, conforme necessidade.

Os dados foram tabulados e os gráficos, médias, medianas e desvios-padrões foram obtidos pela utilização do *Microsoft Office Excel*® 2003. A análise estatística foi realizada utilizando-se testes *t* de Student e teste exato de Fischer para variáveis quantitativas e χ^2 , para variáveis qualitativas, visto que todas as variáveis apresentavam distribuição normal. O software utilizado para esses cálculos foi SPSS 17.0 com valores de $p \leq 0,05$ considerados significativos.

3. RESULTADOS

Um total de 29 pacientes foram randomizados entre março de 2010 e junho de 2011, sendo que 14 receberam clonidina (G1) e 15, dexmedetomidina (G2). As características demográficas e clínicas dos grupos podem ser observadas na Tabela 1.

As doses médias e desvio padrão (DP) de clonidina e dexmedetomidina administradas nas 24 horas foram $0,82 \pm 0,26$ e $0,62 \pm 0,25 \mu\text{g/kg/hora}$, respectivamente. Infusões contínuas de sedativos suplementares (midazolam e/ou propofol) foram administradas a 6 pacientes no G1 e 5 no G2 ($p=\text{NS}$). Doses adicionais de midazolam ou de propofol em forma de “bolus” foram administradas a 42.8% e 53.3% dos pacientes do G1 e G2, respectivamente ($p=\text{NS}$).

A evolução dos valores médios da PAM dos pacientes estudados, ao longo do tempo, pode ser observada na Figura 1. Constatou-se uma queda nos níveis médios da PAM dos pacientes do G1 em comparação aos valores basais em todos os momentos aferidos. No entanto, a diferença entre a média das PAMs antes do início da infusão do fármaco estudado e nas horas subseqüentes só foi significativa quando aferida 12 horas após ($p<0,05$). Nos pacientes do G2, houve queda da PAM 1, 3 e 12 horas após o início da infusão de Dexmedetomidina ($p=\text{NS}$), ao passo que a média das PAMS na 6ª ($p=\text{NS}$) e 24ª ($p<0,05$) foi maior quando comparada aos valores basais.

Tanto a clonidina quanto a dexmedetomidina causaram diminuição da FC em todos os períodos avaliados, sendo constatada queda significativa 12 e 24 horas após a infusão dos fármacos ($p<0,05$). Durante o período do estudo não houve necessidade de suspensão de nenhuma das drogas em decorrência de bradicardia. A evolução dos valores médios da FC dos pacientes analisados, ao longo do tempo, é demonstrada na Figura 2.

Houve necessidade de suspensão da clonidina em 2 pacientes. Um paciente apresentou hipotensão decorrente de choque séptico e outro manteve PAM menor que 75mmHg a despeito da diminuição da

taxa de infusão da droga. Nos demais casos em que não foi completado o tempo do estudo (24horas) a suspensão do fármaco foi devida a extubação do paciente. Houve uma auto-extubação no G1, sem necessidade de reintubação.

A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 24,1%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade nos dois grupos (G1: 28,6% e G2: 20,0%).

Os pacientes randomizados para uso de clonidina atingiram sedação alvo em 54,7% do período avaliado na escala de Ramsay e em 58,5% na RASS. Os pacientes medicados com dexmedetomidina atingiram sedação alvo em 68,4% das medidas pela escala de Ramsay e 71,9% pela RASS (p=NS).

Embora tenha havido uma diferença percentual, com superioridade da sedação produzida pela dexmedetomidina, em nenhum dos quatro momentos de avaliação da sedação houve diferença significante entre o percentual de pacientes mantidos sob sedação-alvo (Figura 3).

Nos grupos analisados, não houve variação estatisticamente significativa entre os níveis de cortisol sérico antes e após 24 horas da administração dos fármacos. No G1, a média de Cortisol foi de 34,00 e 35,17µg/dL antes e ao final da infusão da clonidina, respectivamente (p=NS). Os valores médios dosados no G2 ao início da infusão de dexmedetomidina e 24 horas após foram, respectivamente 40,87 e 62,02 (p=NS).

No início da infusão dos fármacos, 11 dos 14 pacientes randomizados para o uso de clonidina apresentavam níveis de sedação que permitiram a avaliação de *Delirium* através do CAM-ICU e sua prevalência neste momento foi de 27,7%. Todos os pacientes do G2 apresentavam condições de diagnóstico de *Delirium* ao início do protocolo, e sua prevalência foi de 60,0%. Ao final das 24 horas de infusão das drogas, somente 7 dos 14 pacientes randomizados para o G1 foram avaliados quanto à presença de *Delirium* (3 foram extubados antes de 24hs e 4 não apresentavam nível de sedação coerente com a

aplicação do CAM-ICU). Nessa ocasião, a prevalência verificada foi de 28,6%. No G2, 3 pacientes foram extubados antes de 24hs de infusão de dexmedetomidina e 1 paciente não apresentou nível coerente com a aplicação do CAM-ICU após o período proposto. A prevalência de *Delirium* ao final do protocolo neste grupo composto por 11 pacientes foi de 45,5%. Embora entre os grupos tenha havido diferença numérica entre a prevalência de *Delirium*, esse valor não foi estatisticamente significativo, tampouco foi estatisticamente significativa a diferença entre a prevalência de *Delirium* nos 2 momentos avaliados em cada um dos grupos isoladamente ($p=NS$).

4. DISCUSSÃO

A otimização da sedação é primordial para a evolução favorável do paciente crítico e, neste sentido, os $\alpha 2$ -agonistas têm se mostrado drogas promissoras.

Neste estudo os grupos analisados foram semelhantes no que concerne às características clínico-demográficas. Esse fato permitiu uma adequada comparação entre os fármacos. Adiciona-se o fato de que as diferentes variáveis numéricas encontradas apresentaram distribuição normal, o que possibilitou a aplicação de testes estatísticos bastante utilizados em ensaios clínicos sob o mesmo tema, publicados anteriormente [10, 27-29]. A gravidade do quadro clínico dos pacientes avaliados foi semelhante tanto entre os dois grupos deste estudo quanto entre esses grupos e os resultados apontados na literatura revisada [10, 12, 18, 27, 29-31]. Constatou-se que a idade média dos pacientes foi inferior à descrita em trabalhos realizados com a dexmedetomidina [10, 12, 27, 29] e com a clonidina [18, 30, 31]. A maioria dos estudos referenciados apontou uma população formada predominantemente por pacientes randomizados em UTIs de países norte americanos e europeus e sob pós-operatório de cirurgias de grande porte. Portanto, a diferença de idade pode estar relacionada ao perfil da população brasileira e dos pacientes do hospital do estudo.

As doses médias utilizadas da clonidina e da dexmedetomidina foram semelhantes às aquelas descritas na literatura [11, 27, 32]. Dois estudos com desenhos semelhantes avaliaram a administração de 0,25, 0,5, 1 e 2 $\mu\text{g/kg/h}$ de dexmedetomidina a 37 voluntários saudáveis [33, 34]. Foi constatado que os participantes do estudo apresentaram diminuição da PA, da FC e das catecolaminas plasmáticas, sendo esses resultados dose-dependentes. O *Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam (SEDCOM) Study Group* comparou a segurança e a efetividade da dexmedetomidina com a do midazolam para a sedação de pacientes internados em UTI [27]. Esse ensaio

randomizado, prospectivo e duplo-cego foi realizado em 2009 e incluiu 68 centros de 5 países, no período de 2 anos, totalizando 375 pacientes avaliados. Foi apontada uma menor incidência de taquicardia e de hipertensão arterial sendo relatada uma maior incidência de bradicardia nos pacientes medicados com dexmedetomidina, em comparação com aqueles que receberam midazolam (42,2% vs. 18,9%; $p < 0,001$). Foi também constatado que alguns pacientes do grupo da dexmedetomidina apresentaram FC inferior a 40 bpm e foram medicados com atropina.

Neste ensaio clínico, ambos os α_2 -agonistas utilizados causaram redução da pressão arterial dos pacientes. Os pacientes que receberam dexmedetomidina apresentaram um discreto aumento da PAM na sexta e vigésima quarta hora do estudo, que pode ser consequência de diversas intercorrências, como agitação, dor, desconforto ou até mesmo pela ação da dexmedetomidina nos adrenoreceptores α_2B ^[35]. Uma queda significativa da PAM foi verificada no G1, ao final de 12 horas de infusão de clonidina. Entretanto, embora a clonidina tenha apresentado um maior efeito hipotensor, sua interrupção em decorrência deste efeito só foi necessária em 1 paciente. A clonidina é por definição um anti-hipertensivo^[20] que possui uma afinidade oito vezes menor pelos receptores α_2 quando comparada à dexmedetomidina. Seu maior efeito nos receptores α_1 , presentes na musculatura lisa e relacionados à vasodilatação, é provavelmente a causa deste efeito exacerbado.

De modo semelhante ao efeito dos α_2 -agonistas na PAM dos pacientes avaliados, houve diminuição da FC média em ambos os grupos.

Essa diferença foi estatisticamente significativa, nos dois grupos, quando comparadas a FC basal com as aferições realizadas doze e vinte e quatro horas após o início dos fármacos. Contudo, em nenhum caso houve necessidade de suspensão da droga em decorrência de bradicardia clinicamente significativa. Aponta-se como fator positivo o fato de que a simpatólise proporcionada pelos α_2 -agonistas pode servir como agente protetor miocárdico, considerando-se os altos níveis de catecolaminas circulantes nos pacientes submetidos ao estresse do tratamento em

UTI^[20, 35], pois a ativação de receptores $\alpha 2A$ pode levar à bradicardia e ao bloqueio das respostas autonômicas, com diminuição da taquicardia. Constatou-se, portanto, que a clonidina e a dexmedetomidina apresentaram impacto similar na hemodinâmica dos pacientes avaliados. Estes dados estão de acordo com diversos relatos da literatura^[29, 33, 36].

Há robusta evidência da redução na mortalidade peri-operatória e por até 2 anos após cirurgia não cardíaca em pacientes sob risco de isquemia miocárdica que usaram clonidina^[30]. Entretanto, até o momento não há dados sobre o impacto do uso desta droga na mortalidade de pacientes clínicos tratados em UTIs.

Pandharipande et al. descreveram significativa redução na mortalidade de pacientes sépticos que receberam dexmedetomidina comparados aos que receberam lorazepam. Não foi possível atribuir esse efeito à proteção conferida pela dexmedetomidina, ao prejuízo pelo uso de benzodiazepínicos neste contexto, ou à associação dos dois fatos^[10]. É importante ressaltar, no entanto, que os benefícios do uso da dexmedetomidina no que se refere à redução no tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência em UTI, melhora do perfil imune e prevenção de *delirium* neste e em outros estudos constituem motivação suficiente para que o potencial efeito positivo na mortalidade de pacientes críticos que recebem $\alpha 2$ -agonistas seja confirmado por ensaios clínicos com desenho adequado.

As taxas de mortalidade em 28 dias foram semelhantes entre os grupos deste estudo e semelhantes também aos valores publicados em estudos que compararam dexmedetomidina a propofol e benzodiazepínicos, bem como clonidina com placebo, no contexto peri-operatório.

Os níveis de sedação objetivados nesta análise, avaliados pelas escalas de Ramsay e pela RASS, foram alcançados nos dois grupos, na maioria do período de estudo. Houve uma superioridade numérica da dexmedetomidina em relação ao tempo em que os pacientes foram mantidos sob sedação ideal, entretanto esse resultado não foi estatisticamente significativo. Dois pontos devem ser destacados em

relação a esses resultados. Primeiro, o G2 apresentou 66% de pacientes sob sedação adequada antes da introdução do fármaco estudado, ao passo que, no G1, esse percentual foi de 42%. Essa diferença entre a prevalência de níveis adequados de sedação inicial mesmo antes do início da infusão de qualquer droga do estudo, pode ter influenciado os resultados. É importante ressaltar que os pacientes da UTI analisada são rotineiramente sedoanalgesiados com infusões contínuas de propofol e/ou midazolam e fentanil. Portanto, em ambos os grupos houve este viés. Ressalta-se que no momento inicial do trabalho, as doses das drogas que vinham sendo administradas aos pacientes foram reduzidas de forma padronizada nos dois grupos. Os ensaios clínicos que compararam dexmedetomidina com midazolam^[27], propofol^[29, 37] e lorazepam^[10] avaliaram pacientes predominantemente em pós-operatório, portanto com efeito anestésico residual ao início da infusão dos fármacos estudados. Segundo, o tamanho reduzido da amostra pode ter contribuído para que a diferença entre o percentual de tempo sob sedação ideal, embora numericamente diferente, não tenha sustentação estatística.

Destaca-se ainda o fato de ter havido superioridade percentual, mas não estatisticamente significativa, da clonidina quanto aos níveis de sedação avaliados isoladamente na vigésima quarta hora. Algumas causas podem estar relacionadas a este resultado, como eventual aumento da sedação no período noturno por parte dos plantonistas nos dois grupos, porém com impacto constatado somente no G2. Entretanto, a diferença entre o percentual de pacientes que apresentou necessidade de sedação adjuvante, 43% no G1 e 33% no G2, não foi estatisticamente significativa. Esses valores são inferiores aos 60% de pacientes do grupo tratado com dexmedetomidina que utilizaram sedação adicional com midazolam no estudo de Riker e colaboradores^[27]. Outras possíveis causas para esse resultado, bem como o reduzido número de pacientes randomizados impossibilita afirmar, porém, houve uma tendência à superioridade da clonidina a longo prazo (após 24hs) no que se refere a obtenção de níveis adequados de sedação.

Neste estudo, a dosagem seriada do cortisol visou à avaliação do impacto da clonidina e da dexmedetomidina no sistema imunológico dos pacientes. A imunomodulação relacionada ao uso de sedativos pode influenciar o curso de outros processos inflamatórios, como síndrome do desconforto respiratório agudo, falência renal aguda, *Delirium* e distúrbios de coagulação^[13]. Os valores médios de cortisol encontrados nos dois grupos e nos dois momentos de avaliação foram superiores ao limite estabelecido pelo kit utilizado. No entanto, não houve alteração significativa entre o cortisol sérico dosado ao início da infusão do $\alpha 2$ -agonista e após 24hs, em qualquer um dos grupos. Os níveis de cortisol são influenciados por diversos fatores e não só pela instituição de uma nova medicação. Embora a dosagem sérica de interleucinas pró e anti-inflamatórias tivesse uma acurácia maior em determinar o verdadeiro impacto das duas drogas no sistema imune da população analisada, pode-se concluir que os $\alpha 2$ -agonistas não causaram depressão significativa do sistema imune nestes pacientes. Há dados que corroboram o benefício da manutenção do balanço no sistema imune com uso de clonidina^[38] e dexmedetomidina^[39] no pós-operatório.

A avaliação da presença de *Delirium* foi realizada a fim de comparar o efeito das duas drogas nesta disfunção orgânica cerebral. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, quando comparada a prevalência de *Delirium* no momento inicial e após 24 horas. Diversos ensaios clínicos demonstram a influência negativa dos benzodiazepínicos no desenvolvimento de *Delirium*, bem como os benefícios do uso da dexmedetomidina nesta patologia^[3, 4, 40]. Levando-se em consideração os aspectos farmacodinâmicos dos $\alpha 2$ -agonistas pode-se sugerir que a clonidina tenha efeitos semelhantes ao da dexmedetomidina neste aspecto. Entretanto, é necessária a realização de ensaios clínicos com desenho dirigido à elucidação desta hipótese.

Embora este estudo apresente as limitações comentadas anteriormente, os resultados permitiram importantes conclusões em relação ao uso dos $\alpha 2$ -agonistas em ambiente de UTI. Este é o único estudo que comparou clonidina com dexmedetomidina para sedação de

pacientes sob VMI até o momento, conforme pesquisa realizada na base de dados *PubMed* em 07/03/2012. Observou-se que clonidina teve comportamento muito semelhante à dexmedetomidina, especialmente em relação ao impacto na hemodinâmica, sem incidência de efeitos colaterais significativos, que muitas vezes cerceiam, por parte dos médicos intensivistas, o uso desta droga. Os dados expostos e discutidos confirmam a efetividade da dexmedetomidina na sedação em UTI e expandem esses benefícios à clonidina. Essa droga pode e deve ser uma alternativa segura e efetiva ao uso de dexmedetomidina, principalmente pelo seu menor custo e maior acessibilidade, especialmente em países e instituições com orçamento limitado, como é a realidade do Brasil e da absoluta maioria das UTIs brasileiras. Essa medida pode trazer efeitos positivos tanto do ponto de vista econômicos, pela redução de gastos com medicações, como também pela possibilidade de oferecer os benefícios dos α_2 -agonistas a pacientes que de outra forma não teriam acesso a estes fármacos.

Tendo em vista a possibilidade de utilização ampla de clonidina como substituta da dexmedetomidina sugere-se a investigação desta hipótese através de novos ensaios clínicos.

5. CONCLUSÕES

Dexmedetomidina e clonidina apresentaram perfis de eficácia e segurança semelhantes na sedação dos pacientes críticos selecionados.

6. REFERÊNCIAS

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-41. Epub 2002/03/21.
2. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The Use of Continuous IV Sedation Is Associated With Prolongation of Mechanical Ventilation. *Chest*. 1998;114(2):541-8.
3. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-6.
4. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JAJ, et al. Prevalence and Risk Factors for Development of Delirium in Surgical and Trauma Intensive Care Unit Patients. *The Journal of Trauma*. 2008;65(1):34-41 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d.
5. Pandharipande PP, Ely EW. Sedation and analgesia in the ICU: pharmacology, protocolization, and clinical consequences. Preface. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):xv-xvi. Epub 2011/11/15.
6. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7. Epub 2000/05/18.
7. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2000;283(11):1451-9.
8. Moritz RD GR. O uso de analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares nas UTIs brasileiras. *Rev Bras Terap Intens*. 1999;11:139-45.
9. Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):663-74. Epub 2011/11/15.

10. Pandharipande P, Sanders R, Girard T, McGrane S, Thompson J, Shintani A, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Critical Care*. 2010;14(2):R38.
11. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-53. Epub 2007/12/13.
12. Pandharipande P, Pun, B., Herr, D., Girard, T., Miller, R., Thompson, J., Shintani, A., Maze, M., Bernard, G., Ely, E. . Double blind randomized controlled trial comparing dexmedetomidine vs. lorazepam to reduce duration of delirium and coma in mechanically ventilated (MV) patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:A508.
13. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):687-706. Epub 2011/11/15.
14. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1322-6. Epub 2004/06/10.
15. Taniguchi T, Kurita A, Kobayashi K, Yamamoto K, Inaba H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth*. 2008;22(3):221-8. Epub 2008/08/08.
16. Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, Yandim T, Yuksel M, Sut N. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2007;98(4):550-2. Epub 2007/03/17.
17. Nader ND, Ignatowski TA, Kurek CJ, Knight PR, Spengler RN. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF-alpha during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2001;93(2):363-9 , 3rd contents page. Epub 2001/07/28.

18. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, et al. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2010;10(1):58-62.
19. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004;291(14):1753-62.
20. C Gregoretti BM, P Pelosi, P Navalesi. Clonidine in Perioperative Medicine and Intensive Care Unit: More Than An Anti-Hypertensive Drug. *Current Drug Targets*. 2009;10:799-814.
21. Ramsay M ST, Simpson ER, Goodwin R. Controlled sedation with aphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;2:656-65.
22. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):215-9. Epub 2008/10/15.
23. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
24. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*. 2001;29(7):1370-9.
25. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, de Lima MA, et al. The validity and reliability of the portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(11):1917-22. Epub 2011/11/17.
26. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care

setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011;71(11):1481-501. Epub 2011/08/05.

27. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009;301(5):489-99.

28. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):282-90. Epub 2008/09/17.

29. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*. 2001;87(5):684-90. Epub 2002/03/07.

30. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, et al. Effect of Clonidine on Cardiovascular Morbidity and Mortality after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2004;101(2):284-93.

31. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, Elwert R, Halloul Z, Hachenberg T. Clonidine Decreases Stress Response in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy Under Regional Anesthesia: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(2):297-302.

32. Venn RM NP, Grounds RM. . A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. . *Intensive Care Med*. 2003;29:201-7.

33. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans: II. Hemodynamic Changes. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1134-42.

34. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Humans: I. Sedation, Ventilation, and Metabolic Rate. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1125-33.

35. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and Clonidine: From Second-to-First-Line Sedative Agents in the Critical Care Setting? *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011.

36. Bachand R, Cholz, J., Panaud, M., e cols. . The effects of dexmedetomidine in patients in the intensive care setting. *Intensive Care Med*. 1999;25 supl:S160.

37. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2003;17(5):576-84.

38. von Dossow V, Baehr N, Moshirzadeh M, von Heymann C, Braun JP, Hein OV, et al. Clonidine attenuated early proinflammatory response in T-cell subsets after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2006;103(4):809-14. Epub 2006/09/27.

39. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2001;86(5):650-6. Epub 2001/09/29.

40. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The Relationship of Postoperative Delirium With Psychoactive Medications. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1994;272(19):1518-22.

7. TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas dos pacientes estudados

Variáveis demográficas e clínicas	Grupo Clonidina (n=14)	Grupo Dexmedetomidina (n=15)	Teste Estatístico
Idade média (anos)	47,43 ± 18,24	57,80 ± 12,78	NS
<i>mínima/máxima</i>	20/80	41/84	
<i>Mediana</i>	49	56	
Gênero (%)			NS
<i>Homens</i>	35,71	60,00	
<i>Mulheres</i>	64,29	40,00	
APACHE II (*) media	18,07 ± 6,38	19,6 ± 8,23	NS
<i>mínimo/máximo</i>	0/25	6/36	
<i>POc</i> (#)	32,23	34,63	NS
Tempo em UTI (dias)	13,87 ± 8,66	19,53 ± 15,55	NS

(*) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

(#): Possibilidade de óbito corrigida

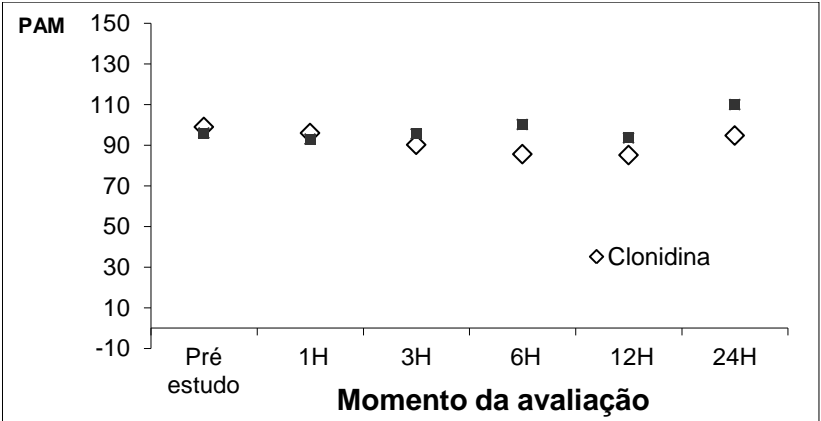


Figura 1. Valores médios da pressão arterial média (PAM) em relação ao tempo do estudo

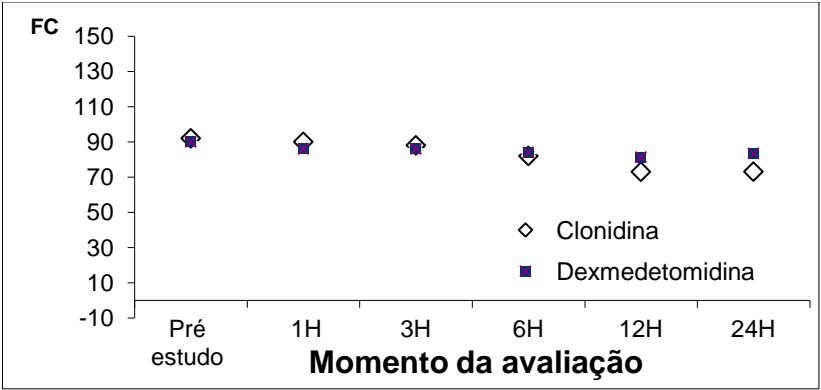


Figura 2. Valores médios de frequência cardíaca (FC) em relação ao tempo de estudo

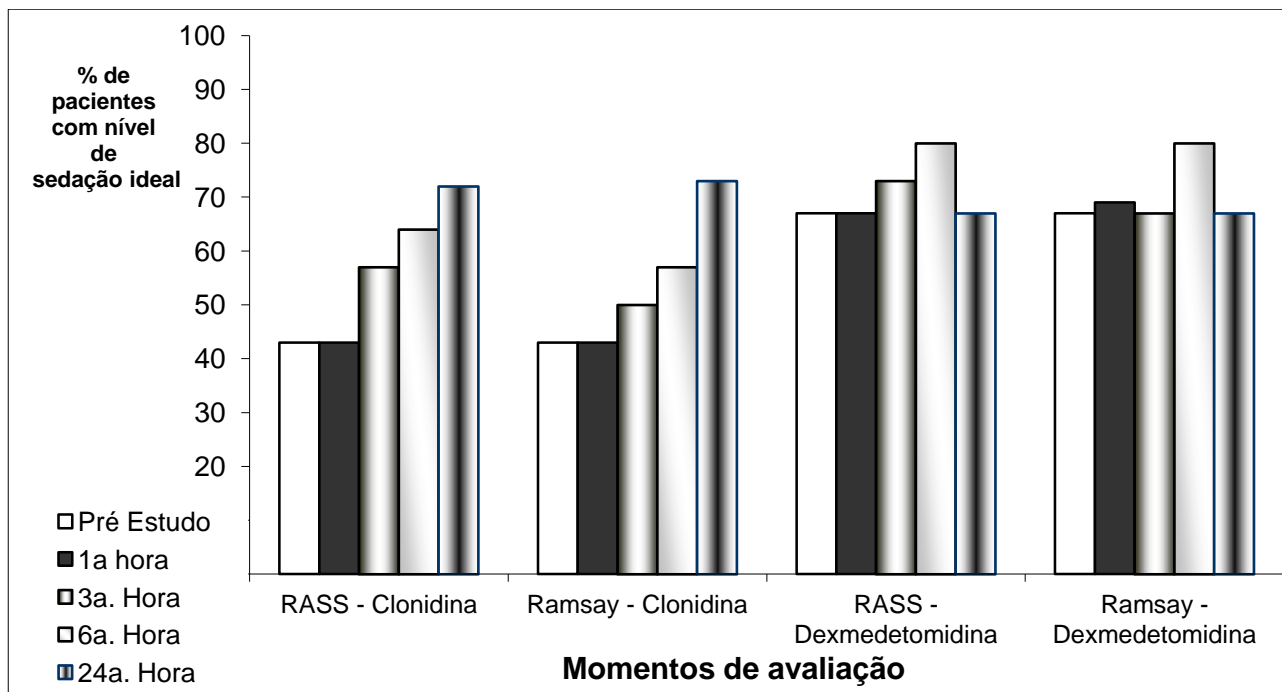


Figura 3. Percentual de pacientes sob sedação-alvo conforme escala de sedação e tempo após início da infusão
 Ramsay: Escala de sedação de Ramsay^[21]
 RASS: Richmond Agitation Sedation Scale^[23]

APÊNDICE 1. Escala de Sedação de Ramsay:

1. Ansioso, agitado ou inquieto.
2. Tranquilo, cooperativo, orientado.
3. Sedado, sonolento, porém responsivo a comandos.
4. Sedado, dormindo, com resposta rápida à leve toque da glabella ou estímulo auditivo alto.
5. Sedado, dormindo, responde lentamente a estímulo auditivo alto ou toque da glabella
6. Sedado, dormindo, não responsivo (coma farmacológico)

APÊNDICE 2. Escala de Richmond de Agitação-Sedação (RASS)

- +4 Agressivo: Violento; perigoso
- +3 Muito agitado: Conduta agressiva; remoção de tubos ou cateteres
- +2 Agitado: Movimentos sem coordenação freqüentes
- +1 Inquieto: Ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos
- 0 Alerta: calmo
- 1 Sonolento: Não totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz (> 10 seg)
- 2 Sedação leve: Acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz (<10 seg)
- 3 Sedação moderada: Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz (mas sem contato visual).
- 4 Sedação profunda: Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física
- 5 Não despertável: sem resposta a voz ou estímulo físico

ANEXO 1. CAM-ICU (Confusion assessment method for the intensive care unit)

CAM-ICU – Características e Descrições	
Característica 1: Início agudo ou curso flutuante	Ausente Presente
A. Há evidência de uma alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal? ou	
B. Este comportamento (anormal) flutuou nas últimas 24 horas, isto é, teve tendência a ir e vir, ou aumentar ou diminuir na sua gravidade, tendo sido evidenciado por flutuações na escala de sedação (p. ex.: RASS), Glasgow, ou avaliação de <i>delirium</i> prévio?	
Característica 2: Falta de atenção	Ausente Presente
A. O paciente teve dificuldades em focar a atenção, tal como evidenciado por índices inferiores a 8, quer no componente visual quer no componente auditivo do Teste de Atenção (Attention Screening Examination - ASE)?	
Característica 3: Pensamento desorganizado	Ausente Presente
Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorretas a duas ou mais das 4 questões e/ou incapacidade de obedecer aos seguintes comandos:	
Questões (alternar conjunto A e conjunto B)	
Conjunto A	Conjunto B
1. Uma pedra pode flutuar na água ?	1. Uma folha pode flutuar na água?
2. Existem peixes no mar?	2. Existem elefantes no mar?
3. Um quiló pesa mais do que dois quilos?	3. Dois quilos pesam mais do que um quiló ?
4. Pode-se usar um martelo para pesar uma agulha ?	4. Pode usar-se um martelo para cortar madeira?
Característica 4: Nível de consciência alterado	Ausente Presente
O nível de consciência do paciente é outro qualquer que não o alerta*, tal como o vigília**, letárgico*** ou estuporoso ****? (p. ex.: RASS diferente de "0" na altura da avaliação)	
CAM-ICU Global (Características 1 e 2 e quer características 3 ou 4)	Sim Não

*Alerta: completamente ciente do ambiente, e inter-actua apropriadamente de forma espontânea.

Vigilante: hiper-alerta. * Letárgico: sonoletoso mas facilmente despertável, não está ciente de alguns elementos do ambiente ou não interage de forma apropriada com o entrevistador; torna-se completamente ciente do ambiente e interage apropriadamente quando estimulado minimamente. **** Estuporoso: completamente alheado mesmo quando estimulado vigorosamente; só despertável com estímulos vigorosos e repetidos, e assim que o estímulo cessa, o indivíduo estuporoso volta para o estado anterior de não despertável. Retirado de Ely EW e col, 2001 6.

ANEXO 2. Parecer do comitê de ética em pesquisa com seres humanos

Parecer Consubstanciado Nº: 519/12

Data de Entrada no CEP: 18/11/2009

Título do Projeto: Comparação da clonidina com a dexmedetomidina para a sedoanalgesia do paciente crítico

Pesquisador Responsável: Rachel Duarte Moritz

Pesquisador Principal: Ricardo Berbigier, Eduardo Berbigier

Propósito: Projeto de Conclusão de Curso

Instituição onde se realizará: Hospital(s)

Objetivos (Preenchido pelo pesquisador)

Comparar a eficácia e segurança da dexmedetomidina com a clonidina para a sedoanalgesia prolongada em UTI. Avaliar a relação entre a utilização desses fármacos e o desenvolvimento de quadros de delirium.

Sumário do Projeto (Preenchido pelo pesquisador)

Breve introdução/Justificativa: Diversas situações contribuem para ansiedade e quadros depressivos e /ou psicóticos em pacientes internados em UTI. A adequada sedoanalgesia é indicada para evitar tais complicações e promover conforto aos mesmos. Os fármacos mais utilizados em sedoanalgesia em nível nacional e mundial são os benzodiazepínicos e os opióides. Contudo, os alfa2-agonistas (clonidina e dexmedetomidina) têm despertado interesse dos intensivistas devido à propriedade de promoverem ansiólise e hipnose e de serem dotados de propriedades analgésicas. A clonidina diminui tolerância e sinais e sintomas de abstinência quando utilizado como co-sedoanalgésico. Existem evidências de que a dexmedetomidina possa ser uma excelente droga para a sedoanalgesia de pacientes internados em UTI. Além disso, essa droga diminui risco de desenvolver delirium. Dessa forma, mais ensaios clínicos devem ser feitos para avaliar a segurança e a eficácia da dexmedetomidina e da clonidina na

avaliação da sedoanalgesia do paciente crítico

Tamanho da Amostra: (indique como foi estabelecido): Tendo em vista que cerca de 30 pacientes são admitidos na UTI-HU ao mês e que existe a previsão de admissão de um paciente por semana no estudo proposto, se acredita que o número da amostra será de aproximadamente 45 pacientes no período de 1 ano. Serão selecionados 45 pacientes submetidos à ventilação mecânica por, no mínimo 24 horas, e sem perspectiva de extubação. Esses pacientes serão randomizados para alocação em 3 grupos de 15 pacientes: Estudo 1(E1 - Clonidina), Estudo 2 (E2 - Dexmedetomidina) e Controle (C - placebo).

Participantes / Sujeitos: (quem será o objeto da pesquisa): Pacientes internados na UTI do Hospital Universitário-UFSC, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, que necessitem de um tempo de ventilação mecânica superior a 24 horas. Serão excluídas as mulheres grávidas, os pacientes com traumatismo crânioencefálico, déficit neurológico previamente documentado, bradiarritmia, instabilidade hemodinâmica e/ou doença do nó sinusal.

Infraestrutura, do local onde será realizada a Pesquisa: A pesquisa será realizada no Hospital Universitário-UFSC, na Unidade de Terapia Intensiva. Esta instituição apresenta adequada infraestrutura, material e equipe para realização do estudo proposto.

Procedimentos / intervenções: (de natureza ambiental, educacional, nutricional, farmacológica): As intervenções realizadas será a administração dos sedoanalgésicos clonidina, dexmedetomidina, ambas utilizadas rotineiramente no serviço estudado. Essas doses serão sempre ajustadas de acordo com os critérios clínicos e baseado em escalas internacionais, para o alcance da adequada sedoanalgesia do paciente.

Parâmetros avaliados: Os exames solicitados serão aqueles de rotina na UTI, as medidas da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) serão efetuadas. A segurança do fármaco estudado será avaliada pela estabilidade dos parâmetros circulatórios (FC e PA) e pela morbimortalidade. A eficácia será verificada através do nível de sedoanalgesia, do tempo de ventilação mecânica e

do tempo de internação em UTI. Será considerado ideal o paciente que se mantiver sem critérios clínicos de dor, com nível de sedação entre 2 e 4 na escala de Ramsay, e com nível de sedação entre -2 e 0 na Richmond Agitation Sedation Scale (RASS).

Último Parecer enviado

Enviado em: 03/06/2011

Comentários

Os pesquisadores atenderam as solicitações do Comitê dentro do prazo solicitado, e por um problema no sistema isso não foi observado, portanto consideramos o recurso procedente e o projeto aprovado. Solicitamos ainda o envio de relatório sobre o andamento da pesquisa.

Parecer

Aprovado "ad referendum"

Data da Reunião

03/06/2011

ANEXO 3. Termo de Consentimento Pós-informado

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____
Representante do paciente _____

através do presente, consinto total e livremente da sua participação no estudo clínico intitulado "Comparação da clonidina com a dexmedetomidina para a sedoanalgesia do paciente crítico"

Foi-me explicado e tomei conhecimento do conteúdo básico deste trabalho. Constatei que a maioria dos pacientes internados em UTI necessita ser medicada com drogas anti-dor (analgésicos) e anti-ansiedade (sedativos). Isto se chama sedoanalgesia. O medicamento utilizado rotineiramente para esse fim são o midazolam e o fentanil. Entretanto, esses remédios quando dados em doses altas, podem fazer com que a pessoa fique dormindo muito tempo ou podem dificultar a sua alimentação, o que pode ser prejudicial. Podem também aumentar o tempo da necessidade de um aparelho para respirar (ventilação mecânica) ou retardar o restabelecimento do doente. Este trabalho foi proposto visando o bem estar do paciente sob ventilação mecânica e a diminuição dos efeitos colaterais dos remédios utilizados para a sedoanalgesia. Irá comparar a ação da Clonidina e da Dexmedetomidina (que podem diminuir os efeitos indesejáveis dos outros remédios quando dados em doses altas) associados ou não ao fentanil e ao midazolam (usados de rotina). Essa medicação já foi testada e é utilizada há mais de 20 anos em todo o mundo para o tratamento de hipertensão arterial. Apenas a clonidina não é utilizada **de rotina** para a sedoanalgesia em UTI. É utilizada para ajudar na anestesia ou para prevenir os efeitos de abstinência ao álcool ou tolerância aos benzodiazepínicos (midazolam). Nesse estudo o único efeito colateral que a clonidina poderá causar aos doentes é a hipotensão (diminuição da pressão) e a bradicardia (diminuição da frequência cardíaca). Geralmente esses efeitos são leves, não causam risco de vida ao doente, e são facilmente resolvidos com a administração de soro (comumente necessária nos pacientes internados em UTI) ou com a suspensão da medicação. Para proteger os pacientes, não farão parte do estudo, aqueles com hipotensão importante ou com história de bradiarritmia (frequência cardíaca baixa). Todos os doentes serão examinados constantemente, sendo o fármaco suspenso no caso de ocorrer qualquer suspeita de efeito colateral indesejado.

Foi-me dito que o paciente _____ receberá todas as medidas médicas e de enfermagem normais necessárias durante o tratamento. Os exames realizados serão aqueles de rotina na UTI, com exceção, da dosagem do cortisol e da realização do eletrocardiograma. Contudo, a realização desses exames não cursa com a realização de nenhum procedimento invasivo adicional. Foi assegurado que não haverá prejuízo por parte do paciente. Ele receberá a administração de sedativos que são essenciais para o seu tratamento. Apenas uma associação nova de drogas, já usadas a longo tempo na medicina, será administrada.

Não fui coagido ou obrigado, em hipótese nenhuma, a concordar com a participação neste estudo clínico e, poderei retirar meu consentimento a qualquer tempo, sem que isso cause prejuízo aos cuidados clínicos, presentes ou futuros. Todas as informações serão tratadas confidencialmente.

Estou ciente de que posso retirar o meu consentimento em qualquer estágio do estudo e reconheço que o propósito do mesmo me foi totalmente explicado por _____ e que tive a oportunidade de discutir este assunto com ele (a).

REPRESENTANTE LEGAL: _____

ASSINATURA: _____

PESQUISADOR: _____

ASSINATURA: _____

DATA: _____

Telefones para contato: Pesquisador Orientador: Profa. Rachel Duarte Moritz 48 9972-8800

Pesquisador Principal: Ricardo Berbigier 48 9973-5900

Pesquisador Assistente: Eduardo Berbigier 48 9973-3900

Rachel Duarte Moritz
Ricardo Berbigier
Eduardo Berbigier

ANEXO 4. Termo de recebimento da RBTI

23/04/12

Gmail - RBTI - Art. 609/12 - Comunicado de recebimento



Eduardo Berbigier <eduardoberbigier@gmail.com>

RBTI - Art. 609/12 - Comunicado de recebimento

RBTI Artigos <rbi.artigos@amb.org.br>
To: eduardoberbigier@gmail.com

Mon, Apr 16, 2012 at 1:22 PM

Prezado Dr. Eduardo

Acusamos o recebimento, em 14/04/12, do artigo 609/12 - Estudo comparativo da clonidina com a dexmedetomidina para a sedação do paciente crítico sob ventilação mecânica, com vistas a publicação na Revista Brasileira de Terapia Intensiva.

Agradecemos a escolha da RBTI para divulgação do trabalho e informamos que o mesmo será avaliado pelos editores e, caso eles julguem adequado, enviado a revisão por pares.

Assim que tivermos um parecer, entraremos em contato.

Atenciosamente,

Sônia Elisabete

RBTI

☎ (11) 5089-2657

✉ rbi.artigos@amb.org.br

Antes de imprimir pense na sua
responsabilidade com o meio ambiente.
É o comprometimento com os Custos.